

Manifestações orais em doentes com doença inflamatória intestinal. Estudo piloto

Oral disorders in patients with Inflammatory Bowel Disease. A pilot study

Nuno Laranjeira¹, Sara Valido¹, Tânia Meira², Jorge Fonseca^{1,2}, João Freitas²

1. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. CiiEM – Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz, Almada

2. Nucleo de Estudo e Tratamento de Crohn e Colite (NETCCo), Serviço de Gastrenterologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

Recebido 14 Junho 2014; Aceite 25 Outubro 2015; Publicado 02 Fevereiro 2015.



Resumo

Introdução: A doença inflamatória intestinal (DII), incluindo a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU), apresenta manifestações orais descritas desde 1969.

Objectivos: O presente estudo pretende, em doentes com DII: identificar, caracterizar e quantificar as lesões da mucosa oral; avaliar a presença e gravidade de doença periodontal; avaliar a presença e gravidade de cárie dentária; verificar uma possível relação entre estes achados e a presença de sintomatologia da doença intestinal.

Materiais e Métodos: A amostra foi composta por trinta doentes previamente diagnosticados com DII. A observação intra-oral integrou a identificação de lesões ao nível da mucosa oral; a quantificação de dentes cariados, perdidos e obturados, utilizando o *Índice de dentes Cariados, Perdidos e Obturados* (CPO); a verificação da presença de placa bacteriana através do *Índice de Higiene Oral Simplificado* (IHO-S), e a avaliação da saúde periodontal através do *Índice Periodontal Comunitário* (CPI). As alterações identificadas foram comparadas com a sintomatologia da doença intestinal.

Resultados: A amostra incluía 18 doentes com DC e 12 com CU, encontrando-se a maioria (24) em fase assintomática. Os hábitos de higiene oral dos doentes analisados assemelhavam-se aos da população portuguesa em geral, descritos em estudos anteriores. O índice de CPI apresentou uma média de $3,1 \pm 0,71$, no qual o código mais frequente foi três (70%). A média do índice de CPO foi de 14,63. Para o IHO-S obteve-se uma média de $0,87 \pm 0,5$. Cinco doentes (16,7%) apresentaram lesões nas mucosas, todos com sintomatologia intestinal.

Conclusões: Os doentes observados com DII apresentam elevada prevalência de doença periodontal e de cárie dentária, configurando pior condição oral do que a encontrada em grandes estudos da população portuguesa em geral. Os valores obtidos apresentaram-se semelhantes para os doentes com CU e DC, não tendo sido verificada uma relação directa com a sintomatologia intestinal. Já a presença de lesões na mucosa oral em doentes com sintomatologia intestinal, sugere uma relação do seu aparecimento com a actividade da doença.

Abstract

Background: Oral manifestations of Inflammatory Bowel Diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), have been reported since 1969.

The purpose of the present study was the identification of oral mucosal lesions, dental caries and periodontal disease in Portuguese IBD patients, and to disclose an eventual relationship with intestinal disease activity.

Material and Methods: Thirty patients with confirmed IBD were enrolled. The intra oral examination was conducted in order to identify mucosal lesions; decayed, missing and filled teeth using DMF-T index; simplified oral hygiene index (OHI-S) and the periodontal measurements with the Community Periodontal Index (CPI). Presence or absence of mucosal lesions was matched with the presence or absence of active intestinal symptoms.

Results: The sample included 18 patients with CD and 12 with UC, most of them (24) asymptomatic. Oral hygiene habits were similar to the usual pattern of Portuguese population. CPI had an average of $3,1 \pm 0,71$, the most frequent code was the three (70%). Average score of DMF-T index was 14,63. Average OHI-S was $0,87 \pm 0,5$. Mucosal lesions were present in five patients, 16,7% of the total sample, all of them with intestinal symptoms.

Conclusions: IBD patients have a poor oral health, with a high prevalence of periodontal disease and dental caries. General oral health of IBD patients was worse than the data from previous general Portuguese population studies. The results were similar in CD and UC patients. Mucosal lesions were present in patients presenting intestinal symptoms, suggesting a relationship with active intestinal disease.

Palavras chave: Doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, colite ulcerosa, doença periodontal, cárie dentária, higiene oral

Index terms: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, periodontal disease, dental caries, oral hygiene

<http://www.hgo.pt/revista/index.php/coloquiosgo/article/view/69>

INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) engloba um grupo de entidades clínicas, cuja característica principal é a inflamação crónica do tubo digestivo em diferentes localizações^{1,2}. Inclui doenças multifactoriais de etiologia ainda desconhecida, contudo a susceptibilidade do hospedeiro e factores ambientais são factores preponderantes para o seu desenvolvimento³⁻⁵. A doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU) são as doenças mais representativas deste grupo⁴.

A CU caracteriza-se por afectar a mucosa do colon, com gravidade e extensão variáveis. A DC afecta principalmente a zona terminal do ileo e a parte inicial do cólon embora possa afectar qualquer porção do trato gastrointestinal^{1,6}. Estas entidades clínicas são caracterizadas pela alternância de períodos de actividade e de remissão dos sintomas gastrointestinais, perda de peso e sintomas extraintestinais⁷.

As manifestações extra-intestinais da DII podem atingir quase todos os órgãos⁸, apresentando uma prevalência entre 6% e 47%⁴. Na literatura, as alterações da cavidade oral na DII, foram descritas pela primeira vez em 1969 por Dudeney e Todd^{6,9}. Estas manifestações orais da DII apresentam uma prevalência entre 20% e 60%⁴. Podem preceder o aparecimento dos sintomas intestinais, estarem presentes durante a actividade da doença ou ainda persistirem após a sua remissão^{3,6,10,11}. Podem ocorrer em qualquer zona da cavidade oral, sendo mais frequentes ao nível dos lábios, tecido gengival, mucosa vestibular e lingual^{10,12,13}, no palato e ainda na língua¹⁴.

Na DC, as manifestações orais mais comumente descritas são o edema facial, labial e gengival, queilite angular, ulcerações lineares, hiperplasias vestibulares, intumescimento difuso ou nodular da mucosa oral com aspecto de "pedras de calçada", estomatite aftosa, pioestomatite vegetante, glossite e ainda projecções da mucosa^{4,14-16}. Na CU, as manifestações orais parecem ser menos frequentes, comparativamente com a DC^{10,14}. As manifestações relacionadas com esta doença são, sobretudo, estomatite, glossite, queilite, ulcerações aftosas e pioestomatite vegetante^{4,17}.

Alguns estudos sugerem que as lesões da mucosa oral, associadas à DII, ocorrem mais frequentemente na fase ativa da doença intestinal^{16,18,19}. Outros estudos também referem a interferência com a cárie dentária, descrevendo maior prevalência desta doença nestes doentes^{3,9,15,20,21}. Contudo, não foi estabelecida uma relação entre a atividade da doença intestinal e um aumento da prevalência de cárie em doentes com DII¹⁸.

A doença periodontal foi também objecto de algumas análises, tendo sido proposta uma maior susceptibilidade dos doentes com DII comparativamente com a população em geral^{6,9}.

O objectivo do presente estudo observacional foi identificar e descrever lesões da mucosa oral em doentes com DII, verificar a frequência de cáries dentárias e de doença periodontal e ainda verificar a sua relação com a presença de sintomas intestinais no momento da avaliação oral.

MÉTODOS

Amostra

Efectuou-se um estudo observacional e descritivo. Seleccionaram-se adultos, de ambos os sexos, provenientes das consultas de Gastrenterologia Geral e de DII do Hospital Garcia de Orta (HGO), em Almada, com diagnóstico prévio de doença de Crohn ou colite ulcerosa.

Entre Março e Novembro de 2011 o investigador principal esteve presente nas consultas do HGO e recrutou uma amostra de conveniência constituída por 30 doentes que deram o seu consentimento informado e escrito. Foram excluídos grávidas, desdentados totais, menores de dezoito anos, portadores de aparelho ortodôntico fixo, doentes que necessitavam de profilaxia para a endocardite bacteriana, doentes sem diagnóstico claro da sua DII e doentes com patologias sistémicas interferiram com as variáveis em estudo.

O protocolo utilizado para a recolha de dados foi previamente revisto e aprovado pela Comissão de Ética do HGO e pela Comissão de Ética do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.

Questionário clínico

Os doentes admitidos no estudo foram submetidos a um questionário padronizado, com o fim de obter informações sobre a idade, género, história clínica, medicação em uso, hábitos tabágicos e alcoólicos, hábitos de higiene oral e ainda

dados sobre a sintomatologia intestinal apresentada no momento da observação.

Exame intraoral

Na observação intra-oral foram pesquisadas lesões das mucosas, nomeadamente ao nível dos lábios, gengiva, língua, palato e mucosas orais. Para a quantificação de placa bacteriana foi utilizado o Índice de Higiene Oral Simplificado²³ e a avaliação periodontal foi abordada de acordo com o Índice Periodontal Comunitário²⁴. Foram também contabilizados os dentes cariados, perdidos e obturados, através da utilização do Índice de CPO²⁴.

Análise estatística

Os dados recolhidos dos questionários e da observação da cavidade oral dos doentes foram tratados no Excel® e SPSS® (Statistical Package For Social Sciences) 15.0, para análise e processamento estatístico.

Para descrever e sumariar os dados obtidos da amostra foram utilizadas medidas de estatística descritiva; para analisar a associação e a correlação destas variáveis foram utilizados os coeficientes: Phi, Cramer's V, Contingency Coefficient com o nível de confiança de 95 %.

RESULTADOS

A amostra analisada foi composta por trinta doentes, 16 mulheres e 14 homens com idades compreendidas entre os 20 e os 77 anos (média: 43,6), 18 com DC e 12 com CU. Vinte e quatro doentes apresentavam-se em fase assintomática e somente 6 exibiam sintomatologia intestinal no momento da avaliação.

No grupo de doentes com DC, 12 eram não fumadores enquanto 6 apresentavam hábitos tabágicos. Dos doentes com CU, 2 eram fumadores e os restantes 10 eram não fumadores.

A maioria dos doentes da amostra, 19/30 (63%), estavam medicados com aminossalicilatos (9 DC, 10 CU); 6/30 (20%) tinham como terapêutica azatioprina (4 DC, 2 CU); 4/30 (13%) estavam medicados com adalimumab (4 DC) e um doente (3%) com infliximab (1 DC); não existiam na amostra doentes sujeitos a corticoterapia.

De acordo com os resultados do questionário efetuado, a amostra analisada, demonstrou uma média de duas escovagens dentárias diárias, semelhante ao padrão da população portuguesa em geral, conforme foi observado no estudo da Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária²⁵.

Índice Periodontal Comunitário

O CPI apresentou uma média de 3,1. O número total de doentes com índice 1 foram 2 (6,7%), com índice 3 foram 21 (70%) e com índice 4 foram 7 (23%).

Agrupando os índices indicadores de doença periodontal (código 3 e 4), verificou-se que a percentagem de doentes

com doença periodontal era de 28/30 (93,3%), comparativamente com 2/30 (6,7%) sem esta patologia (índice 1 e 2).

Os doentes com DC apresentaram um índice de CPI médio de 3,1 sendo o valor mais prevalente o índice 3 (77,8%). Nos doentes com CU, o índice de CPI médio foi de 3,2, e o valor mais prevalente foi o também índice 3 (58,3%), sem significância estatística.

O grupo de doentes com DII sintomática revelou uma média do Índice de CPI de 2,9, enquanto os doentes em fase assintomática apresentaram um valor de 3,2, revelando-se o código 3 como o mais prevalente. Esta correlação também não apresentou significância estatística.

Índice de CPO

Relativamente ao parâmetro cárie, o número total de dentes cariados na amostra foi de 126 (média de 4,2 por doente), de dentes obturados 112 (média de 3,7) e dentes perdidos 123 (média de 4,1).

O índice de CPO apresentou uma média de 14,6 na amostra analisada. Para o conjunto de doentes com DC verificou-se um valor de CPO máximo de 20 e mínimo de 8, com média de 14,1. Já para os doentes com CU o valor de CPO máximo foi 25 e mínimo 8, com média de 15,5. A diferença verificada entre estes dois grupos de doentes não apresentou significância estatística.

Nos doentes com sintomatologia intestinal o índice de CPO apresentou uma média de 15,8. Nos doentes sem sintomatologia intestinal o índice de CPO foi de 14,2, diferença sem significância estatística.

Índice de Higiene Oral Simplificado

O Índice de Higiene Oral Simplificado apresentou uma média de 0,87. Os doentes com DC apresentaram uma média de 0,93. Já o grupo com diagnóstico CU apresentou para o mesmo índice, uma média de 0,77.

De acordo com a sintomatologia intestinal, os doentes em fase sintomática apresentaram uma média 1,02, versus um valor médio de 0,81 para os doentes sem sintomatologia digestiva, sem significância estatística.

Lesões da mucosa oral

Foram observados 5 casos de lesões orais dos tecidos moles (16,7%), sendo que 3 foram encontradas em doentes com DC e 2 no grupo de doentes com CU, sem diferença estatisticamente significativa entre os diagnósticos.

As lesões orais encontradas foram úlceras aftosas 3/30 (10%), edema labial num doente (3,3%) e queilite angular em outro doente (3,3%).

Todas as lesões da mucosa oral foram observadas em doentes com sintomatologia intestinal evidenciando uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), quando comparados com os doentes sem sintomatologia intestinal no momento da avaliação oral.

DISCUSSÃO

Doença Periodontal

Tendo em conta um estudo da população portuguesa, realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)²⁶, constatou-se uma maior prevalência de doença periodontal nos doentes com DII do presente estudo. Vinte e um doentes (70%) revelaram o valor de índice de 3 comparativamente com 38% do estudo referido. O índice 4 apresentou uma frequência de 23% em comparação com 8% da amostra do estudo da OMS o que sugere uma associação desta patologia oral com a DII subjacente.

Outros estudos que compõem a literatura sobre esta relação apresentam resultados semelhantes. Fleming *et al*¹⁴ concluíram que doentes com DII apresentam maior susceptibilidade para a doença periodontal quando comparados com dados do estudo "Oral Health of United States Adults". Brito *et al*²⁰ verificaram também que a prevalência de periodontite nos doentes com DC e CU era significativamente superior quando comparada com indivíduos sistemicamente saudáveis³.

Estes resultados foram justificados tendo em conta a potencial presença de alterações na resposta imunitária na DII, tal como defeitos ao nível da quimiotaxia dos neutrófilos¹⁴. Figueiredo *et al*, por seu lado concluíram que a DII pode influenciar a acção de citocinas intervenientes na patogenia da doença periodontal, tais como as IL18/27.

Cárie Dentária

A prevalência de cárie dentária, de acordo com o índice de CPO Comunitário, foi superior nos doentes observados comparativamente com os resultados da 11ª Edição do Mês de Saúde Oral da Colgate e da Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária²⁵. Fazendo uma comparação directa verifica-se que na amostra composta por doentes com DII, o índice CPO Comunitário é superior (14,63) ao apresentado pela população integrante do estudo efectuado pela Colgate e SPEMD (9,3)²⁵. O que parece indicar maior prevalência de cárie dentária nos doentes com DII.

Este resultado é corroborado pela literatura. No primeiro estudo sobre este tema realizado por Rooney *et al*²¹, a prevalência de cárie dentária em doentes com DC foi também superior. O mesmo resultado foi obtido Brito *et al*³, encontrando para a DC e a CU uma elevada prevalência de cárie. Outros estudos apresentados por Bevenius *et al*²⁸, Halme *et al*¹⁸, Scheper *et al*⁹, utilizando parâmetros diferentes de aferição da prevalência de cárie dentária, obtiveram resultados idênticos^{9,18,20,28}.

As causas apontadas são variadas, contudo a dieta é indicada como responsável maior por este aumento de prevalência de cárie dentária, uma vez que estes doentes apresentam maior consumo de açúcares refinados em detrimento de dietas ricas em gorduras, que são mais difíceis de digerir^{3,6,9,21}. Também a negligência ao nível da higiene oral, alterações metabólicas causadas pela DII, deficiente

absorção de cálcio e um maior número de microrganismos cariogénicos são outros possíveis factores apontados pela literatura para explicar este aumento de prevalência da doença cárie nestes doentes^{9,21}. No nosso estudo não foi avaliada a importância relativa destas causas mas confirmou-se a maior frequência de carie encontrada noutros estudos.

Placa Bacteriana

De acordo com o Índice de Higiene Oral Simplificado, verificou-se que a maioria dos doentes observados apresentava placa bacteriana que cobria até 1/3 das superfícies dentárias analisadas com média de 0,87. Observou-se que o número de escovagens médias por doente era duas. Concluiu-se que os hábitos de higiene oral da amostra analisada eram semelhantes aos da população portuguesa em geral, excluindo-se este fator como a variável preponderante para a maior frequência de cárie dentária e de doença periodontal nos doentes com DII.

Lesões da mucosa oral

Neste estudo 5 dos doentes observados (16.7%) apresentavam lesões das mucosas orais. Todas estas lesões foram encontradas em doentes sintomáticos, relação estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Os estudos de Bernstein *et al*²⁹, Field *et al*³⁰ e Galbraith *et al*⁷ relataram a presença de lesões da mucosa oral nomeadamente ulcerações orais em doentes com DC. Basu *et al*³¹, e Schreiber *et al*⁶, nos estudos que efetuaram, descreveram igualmente a presença de úlceras aftosas, edema labial e queilite angular em doentes com DII. Estes ensaios concluíram também que a maioria destas lesões orais surge durante a fase activa da DII, apresentando como possíveis factores adjuvantes: alterações hematológicas e bioquímicas tal como uma diminuição da albumina e uma diminuição da secreção de IgA31. Halme *et al*¹⁸ verificaram também maior prevalência de lesões mucosas em doentes em fase sintomática, justificando este acontecimento devido a exacerbações dos processos imunológicos decorrentes da DII. Neste estudo, a actividade da doença foi considerada equivalente à presença de sintomas, o que pode não corresponder à realidade. Pode haver doença activa com poucas manifestações intestinais (anemia, perda de peso, artrite) e pode haver sintomas (cólicas, diarreia) que não correspondam a actividade da DII (síndrome de intestino irritável, intolerância alimentar).

CONCLUSÃO

Quando comparado com a população portuguesa em geral, os doentes com DII apresentam uma pior saúde oral, com elevadas frequências de doença periodontal e cárie dentária.

Cinco doentes apresentaram lesões das mucosas orais, nomeadamente úlceras aftosas, edema labial e queilite angular, todas concomitantes com sintomatologia intestinal relevando associação com a fase activa da DII.

Contudo, devido ao reduzido número de doentes da amostra é necessária a prossecução e alargamento do estudo.

Conflito de interesses: Nada a declarar

REFERÊNCIAS

1. Lourenço SV, Hussein TP, Bologna SB, Sipahi AM, Nico MS. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 204-7.
2. Sonnenberg A, Wasserman IH. Epidemiology of inflammatory bowel disease withing the United States. *Gastroenterology* 1991; 101: 122-30.
3. Brito F, Zaltman C, Carvalho AT, Caneiro AJ, Fischer RG, Gustafsson A, et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 555-60.
4. Fatahzadeh M, Newark NJ. Inflammatory bowel disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Rad Endodontol* 2009; 108:1-10.
5. Noel B, Martins MD, Mark A, Peppercorn MD. Inflammatory bowel disease. *Am J Manag Care* 2004; 10: 544-52.
6. Schreiber BG, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental carie and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case control study. *J Clin Periodontol* 2006 33: 478-84.
7. Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, Paller AS, Esterly NB. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics* 2005; 116 (3): 439-44.
8. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005; 14: 7227-36.
9. Scheper HJ, Brand HJ. Oral aspects of Crohn's disease. *Internat Dental J* 2002; 52: 163-72.
10. Daley TD, Amstrong JE. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *J Gastreenterol* 2007; 21: 241-4.
11. Indriolo A, Greco S, Ravelli P, Fagioli S. What can we learn about biofilm/host interactions from the study of inflammatory bowel disease. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 36-43.
12. Meurman JH, Halme L, Laine P, Smiteten K, Lindqvist C. Gingival and dental status, salivary acidogenesis bacteria, and yeast counts of patients with active or inactive Cohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 465-8.
13. Taylor VE, Smith CJ. Oral manifestations of Crohn's disease without demonstrable gastrointestinal lesions. *Oral Surg* 1975; 39: 58-66.
14. Flemming TF, Shanahan F, Miyasaki KT. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 670-7.
15. Ojha J, Cohen DM, Islam NM, Srewart CM, Katz J, Bhattacharyya I. Gingival involvement in Crohn's disease. *J Am Dental Assoc* 2007; 138:1574-81.
16. Scully C, Cochran KM, Russell RI, Ferguson MM, Ghouri MA, Lee FD, et al. Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement. *Gut* 1982; 23: 198-201.
17. Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A, Sardella A, Campanini MC, Velio P, et al. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 7-10.
18. Halme L, Meurman JH, Laine P, Von Smitten K, Syrjänen S, Lindqvist C, et al. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76:175-81.
19. Katz J, Shenkman A, Stavropoulos F, Melzer E. Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Oral Med* 2003; 9: 44-40.
20. Sundh B, Emilson C. Salivary and microbial conditions and dental health in patients with Crohn's disease: a 3-year study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 286-90.
21. Rooney T. Dental caries prevalence in patients with Crohn's disease. *Oral Surgery* 1984; 57: 623-4.
22. Klein H, Palmer CE, Knutson JW. Studies on dental caries: I. Dental status and dental needs of elementary school children. *Public Health Rep* 1938; 53:751-65.
23. Green JC, Vermillion JR. Oral Hygiene index: A method for classisication of hygiene status. *J Am Assoc* 1960;61: 172-3.
24. WHO. Oral Health Surveys, Basic Methodos. 4th ed. Geneva. World Health Organization 1997.
25. Colgate e SPEMD. Mês da Saúde Oral da Colgate e SPEMD 2011
26. WHO (database). Periodontal Country Profile, an overview on CPITN data in the WHO Global Oral Data Bank. 2005. (Data up date: 2011), [accessed in: 2013 Aug 10]: <http://www.dent.niigata-u.ac.jp/prevent/perio/contents.html>
27. Figueredo CM, Brito f, Barros FC, Menegat JS, Pedreira RR, Fischer RG, et al. Expression of citokines in the gengival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 2011; 46: 141-6.
28. Bevenius J. Caries risk in patients with Cronh's disease: A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65(3):304-7.
29. Bernstein ML, MacDonald L. Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and up date of literature. *Oral Surg* 1978; 46(2): 234-45.
30. Field E, Tyldesley WR. Oral Crohn's disease revised – a 10-year-review. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 1989; 27(2): 114-23.
31. Basu MK. Oral manifestations of Crohn's disease: Studies in pathogenesis. *Proc R Soc* 1976; 69(10): 765-6.